

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-48102

(43) 公開日 平成10年(1998) 2月20日

(51) Int.Cl.*	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 1/02			G 0 1 N 1/02	A
G 0 2 B 21/32			G 0 2 B 21/32	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平8-201534

(22) 出願日 平成8年(1996) 7月31日

(71) 出願人 000005108

株式会社日立製作所

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

(72) 発明者 安田 賢二

埼玉県比企郡鳩山町赤沼2520番地 株式会

社日立製作所基礎研究所内

(72) 発明者 竹井 弘之

埼玉県比企郡鳩山町赤沼2520番地 株式会

社日立製作所基礎研究所内

(74) 代理人 弁理士 小川 勝男

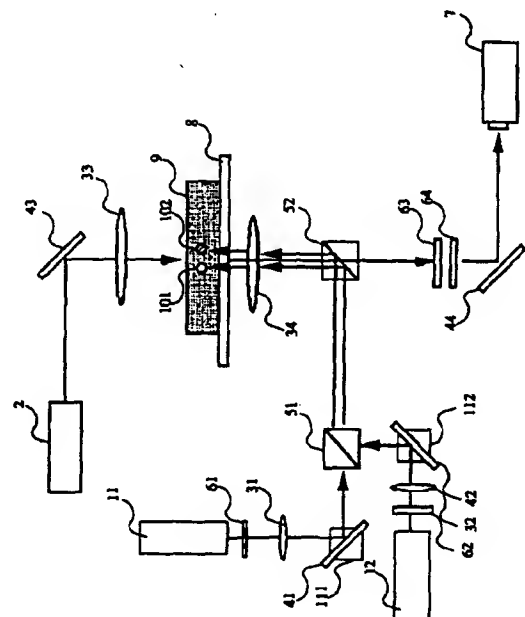
(54) 【発明の名称】 光学ピンセット

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、光学的な特性の異なる微粒子を捕獲し独立に操作する光学トラップ手段を有する光学ピンセットを提供することを目的とする。

【解決手段】 レーザー光源11、12で発生させた異なる波長の単色のレーザー光は、光学レンズ31、32を通過した後、レンズ34によって集束させられ、試料ステージ8上に固定した容器9中に焦点を結ぶ。容器9中の試料を含む溶液中に導入された集束光は、試料内に入射し、溶液と試料の屈折率の違いと境界面の方向の違いから、入射方向と異なる方向に散乱される。このときの光の入射時に対する進行方向の変化が前記微粒子に運動量を与え、微粒子を捕獲する力を生み出すが、前記入射光に対して吸収が大きく散乱光が出ない微粒子は、集束光による捕獲力を受けない。よって、たとえば、微粒子101はもっぱらレーザー光源11より供給される光によって捕獲され、微粒子102はもっぱらレーザー光源12より供給される光によって捕獲される。

図1



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 光の波長について異なる光学的な吸収特性を持つ複数の微粒子を捕獲する光学ピンセットにおいて、前記微粒子を捕獲するために複数の異なる波長領域で同じ強度の光束を発生させる複数の光源と、前記各々の波長領域の光束を集光させて所定の領域に前記波長領域の異なる微粒子を各々捕獲する手段と、前記各波長領域の光束の集光点を独立に移動させる手段とを具備することを特徴とする光学ピンセット。

【請求項2】 前記微粒子を捕獲するために前記複数の異なる光学的な吸収特性を持つ微粒子各々の光学的な吸収特性の極小値に一致する波長領域の光束を発生させる複数の光源を有することを特徴とする請求項1記載の光学ピンセット。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、光学トラップ手段を有する光学ピンセットに関する。

## 【0002】

【従来の技術】 集束光を用いた微粒子の捕獲技術は例えばアーサー・アシュキンらによって提案されている（特開平2-91545号公報参照）。光学トラップでは、溶液中で浮遊するポリスチレン球等の微粒子をレーザー光の集束点に捕獲し、この集束点を移動させることで前記微粒子を移動させることが可能となっている。また複数の集束光を導入することで溶液中の複数の微粒子を独立に操作する手法に関しても前記公報の中で言及されている。そして、この光学トラップを用いることで、サイエンス（Science）第235巻第1517-20頁（1987年）にアシュキンらが報告しているように、タバコモザイクウィルスや酵母菌、大腸菌、赤血球などの生体試料や蛍光色素を付加したポリスチレン球、色素を含んだポリスチレン球などを捕獲することが可能である。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 従来の技術では、複数の集束光を用いた光学トラップで複数の試料を独立に捕獲し、これらを各々独立に操作することで各微粒子を独立に移動させた。このとき、前記複数の微粒子を捕獲している集束点が各々離れており、各微粒子が他の微粒子を捕獲している集束光から影響を受けない場合には、各集束光の位置を独立に移動させることで各々の集束光で捕獲されている微粒子を希望の位置に移動させることが可能である。しかし、一旦各集束光を近付けることで微粒子の位置が十分に接近した場合には、各集束光によって形成されるポテンシャル場が重な合わされてしまい、重な合わされたポテンシャル場中に集まった微粒子はもはや各集束光で独立に制御することは不可能であり、その後に各集束光を遠ざけても微粒子を分離することは極めて難しかった。

【0004】 本発明は、光学特性の異なる微粒子を捕獲し独立に操作する光学トラップ手段を有する光学ピンセットを提供することを目的とする。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】 上記目的を達成するため、本発明では、波長に対する光学的な吸収特性の異なる微粒子について、それぞれの微粒子の光の波長に対する吸収特性の極小値の波長の光あるいはそれぞれの微粒子の光の波長に対する吸収特性の異なる波長の光を光学トラップに用いる光源として用い、また微粒子を捕獲する光の集束点における強度が同じとなるように前記光源光の強度を調節する。また、光学的な吸収特性の異なる微粒子を作成するには、光学特性の異なる色素を組み合わせさせて微粒子中に封入する。あるいは、表面にカルボキシル基あるいはアミノ基などの反応残基を付加した微粒子の表面に、これと反応する残基を持つ色素を共有結合させることで、光学的な吸収特性の異なる微粒子を作成する。

## 【0006】

【発明の実施の形態】 図1に、本発明の代表的な実施例の装置構成図を示す。本装置は、複数の集束光を試料溶液中に作り出す機構と、試料観察、解析のための機構からなる。集束光を試料溶液中に作り出す機構は、以下のような構成になっている。レーザー光源11、12で発生させた異なる波長の単色のレーザー光は、まずフィルター61、62によって、試料の微粒子101、102を捕獲する場所での強度が等しくなるように強度が調整される。つぎに強度を調整されたレーザー光は光学レンズ31、32を通過した後、駆動機構111、112によって傾きが制御できる鏡41、42に各々入射される。鏡41、42で反射方向を制御されたレーザー光はダイクロイックミラー51によって重ね合わされる。つぎに重ね合わされたレーザー光はダイクロイックミラー52によって反射されて、レンズ34によって集束させられ、試料ステージ8上に固定した容器9中に焦点を結ぶ。この焦点の位置は鏡41、42の傾きを制御することで試料ステージ平面上のX-Y方向について自在に移動させることができる。ここで、図2で曲線121のようなレーザー光源11の波長に吸収の極小波長131を持つ微粒子101と、曲線122のようなレーザー光源12の波長に吸収の極小波長132を持つ微粒子102とを、容器9中に導入すると微粒子101、102はそれぞれレーザー光源11、12の単色レーザー光によって捕獲される。このとき、光学トラップによって微粒子を捕獲する仕組みは、以下のように幾何光学的に説明される。容器9中の試料を含む溶液中に導入された集束光は、試料内に入射し、溶液と試料の屈折率の違いと境界面の方向の違いから、入射方向と異なる方向に散乱される。このときの光の入射時に対する進行方向の変化が前記微粒子に運動量を与え、微粒子を捕獲する力を生み出

す。したがって、前記入射光に対して吸収が大きく散乱光が出ない微粒子は、集束光による捕獲力を受けない。よって、微粒子101と102を、それぞれのレーザー光の集束点を移動させ、微粒子101、102にレーザー光源11、12の両方から同強度の集束光が供給された場合であっても、微粒子101に対してレーザー光源11から供給された光による散乱光の強度は、レーザー光源12から供給された光は微粒子101中で吸収されるため、レーザー光源12による散乱光の強度に対して十分大きくなり、微粒子101はもっぱらレーザー光源11より供給される光によって捕獲制御される。同様に微粒子102はもっぱらレーザー光源12より供給される光によって捕獲制御される。したがって、2つの集束レーザー光を引き離した場合にも、微粒子101はレーザー光源11に追従し、微粒子102はレーザー光源12に追従する。

【0007】つぎに、試料観察、解析の機構は以下のような構成になっている。水銀ランプ、ハロゲンランプ等の顕微鏡光源2より照射された白色光は鏡43でコンデンサーの役割を果たす光学レンズ33に導入される。光学レンズ33を通過した光は試料溶液を含む容器9に入射し、対物レンズとなる光学レンズ34を通過してダイクロイックミラー52に達する。ダイクロイックミラー52を通過した光はレーザー光源11、12の波長の光を遮断するフィルター63、64を通過した後、鏡44によってCCDカメラ7に入射し、容器9中の試料を観察することができる。

【0008】本実施例では2つの異なる吸収特性を持つ微粒子と、それぞれの吸収が極小となる波長の2つの単色レーザーを用いたが、それぞれの吸収特性が異なれば3つ以上の吸収特性の異なる微粒子と波長の異なる単色光源を用いることで、3つ以上の微粒子を独立に制御することもできる。

【0009】吸収特性の異なる微粒子としては、例えば図2のような吸収特性を持つ溶液を内包したリボソームを用いてもよいし、あるいは表面にカルボキシル基あるいはアミノ基などの反応残基を持つポリスチレン球などの微粒子に、図2のような吸収特性を持つように複数の色素をサクシミル化等の反応によって共有結合させてもよい。

【0010】また、本発明を用いると吸光特性の異なる微粒子を以下の手順で分離することができる。たとえば、複数の異なる波長 $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$ …の光源に対して吸収特性の異なる微粒子を、まず波長 $\lambda_1$ の光束でその集束点に捕獲する。次に、この微粒子を波長 $\lambda_1$ の光束で捕獲したまま、同じ強度の波長 $\lambda_2$ の光束を重ね合わせた後に波長 $\lambda_2$ の光束を移動させる。もし、微粒子の吸収特性が波長 $\lambda_1$ に比べて波長 $\lambda_2$ で小さい場合には、波長 $\lambda_2$ の集束光による拘束力のほうが強くなるため、微粒子は波長 $\lambda_2$ の光束の移動に追従して移動す

る。しかし、微粒子の吸収特性が波長 $\lambda_1$ に比べて波長 $\lambda_2$ で大きい場合には、波長 $\lambda_1$ の集束光による拘束力のほうが強くなるため、微粒子は波長 $\lambda_2$ の光束の移動に追従しないで集束光 $\lambda_1$ の位置に留まる。同様に、順次段階的に $\lambda_3$ 、 $\lambda_4$ …と比較して行くことで微粒子が最も強く捕獲される吸収極小波長の異なる微粒子を分離精製することができる。

【0011】あるいは、本発明を用いると抗原抗体反応、疎水結合などの異なる2粒子間の相互作用力の大きさを以下の手順で見積もることができる。まず2つの異なる波長 $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ の光源に対して吸収特性の異なる2つの微粒子の表面を相互作用力を見積もりたい試料、たとえば抗原と抗体で各々修飾する。つぎに、これらの微粒子を波長 $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ の光束で各々その集束点に捕獲し、2つの集束点の位置を重ね合わせることでこれらの微粒子を接触させる。2つの微粒子が接触した後に、2つの光の集束点を徐々に引き離して行く。すると、2つの微粒子は結合力によって接着しているため、最初は集束点の移動に追従しない。しかし、光の集束点の位置と微粒子の重心の間の距離 $l$ の増加に対して $l$ の2乗に比例して2つの微粒子を引き離そうとする力が増加するため、2つの焦点の距離がある一定の $l$ の値になったところで、2つの微粒子は離れる。したがって、このときの値 $l$ から2つの微粒子表面に結合した抗原と抗体の結合力を見積もることができる。

【0012】

【発明の効果】本発明によれば、波長に対する光学的な吸収特性の異なる複数の微粒子を独立に捕獲操作することができるため、前記吸収特性の異なる複数の微粒子を分離精製したり、抗原抗体反応、疎水結合などの相互作用力を見積もることができる効果を奏する。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施例の装置構成図。

【図2】微粒子の光の波長に対する吸収特性を示すグラフ。

【符号の説明】

11、12…レーザー光源、

2…顕微鏡光源、

31、32、33、34…光学レンズ、

41、42、43、44…鏡、

51、52…ダイクロイックミラー、

61、62、63、64…フィルター、

7…CCDカメラ、

8…試料ステージ、

9…容器、

101、102…微粒子、

111、112…鏡駆動装置部、

121、122…微粒子101、102の光の波長に対する吸収曲線、

131、132…微粒子101、102の光の吸収の極

小波長。

【図1】

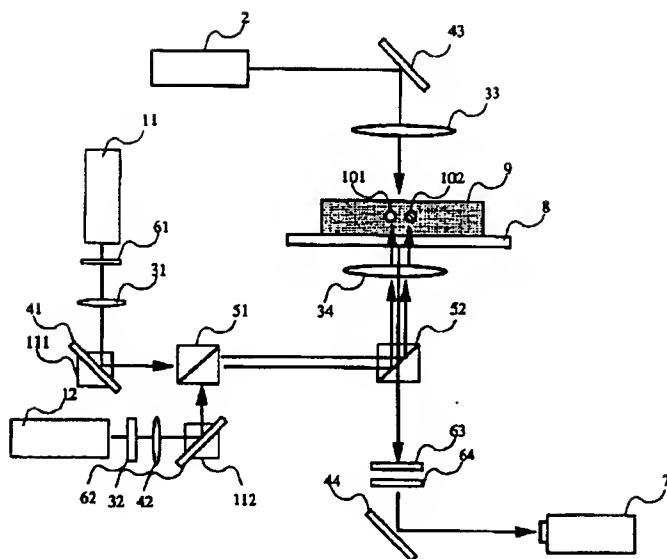
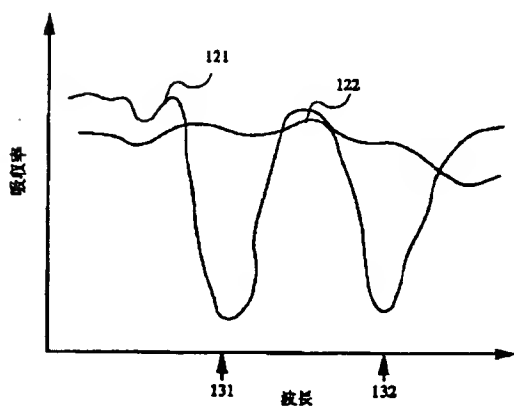


図 1

【図2】

図 2



JPAB

CLIPPEDIMAGE= JP409043434A

PAT-NO: JP409043434A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 09043434 A

TITLE: OPTICAL TWEEZERS

PUBN-DATE: February 14, 1997

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

IKEDA, MASAHIRO

OKU, SATORU

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

IKEDA MASAHIRO

N/A

NIPPON TELEG & TELEPH CORP <NTT> N/A

APPL-NO: JP07198371

APPL-DATE: August 3, 1995

INT-CL\_(IPC): G02B006/00; G02B021/32

ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide optical tweezers having an optical system which is comparatively simplified and capable of three-dimensionally moving an observation object to an optional position in non-contact state.

SOLUTION: Light emitted from a laser light source 14 is guided by an optical fiber 11 through an optical connector 13, then, the light is emitted from the tip part 15 of the fiber 11 toward the observation object 2. The laser light emitted through the convergent exiting end part of the tip part 15 is converged at a beam waist position so as to be smaller than a beam spot size at exiting, so that a force in a beam waist position direction is applied on the object 2, then, the object 2 is caught, and by controlling a fine adjustment device 12 and three-dimensionally moving the optical fiber 11, the object 2 is operated to move.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO